

ISSN 1561-8323 (Print)

ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 547.514.4

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-2-186-192>

Поступило в редакцию 17.02.2020

Received 17.02.2020

Ф. С. Пашковский, Ю. С. Донцу, Д. И. Корнеев, Д. Б. Рубинов, академик Ф. А. Лахвич*Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь***ОДНОРЕАКТОРНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ЦИКЛИЧЕСКИХ β -ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В КАЧЕСТВЕ СИНТОНОВ ДЛЯ 11-ДЕЗОКСИПРОСТАНОИДОВ**

Аннотация. На основе цикlopentan-1,3-диона и 5-фенилтетроновой кислоты разработан однореакторный метод синтеза циклических β -дикарбонильных соединений в качестве синтонов для 11-дезоксипростаноидов. Полученные таким образом 2-алкил(арилалкил)замещенные цикlopentan-1,3-дионы были трансформированы в цикlopентеноновые предшественники 11-дезоксид-аналогов ПГЕ₁ и ПГЕ₂.

Ключевые слова: цикlopentan-1,3-дион, 5-фенилтетроновая кислота, циклические β -дикарбонильные соединения, однореакторный синтез, цикlopентеноны

Для цитирования: Однореакторный метод синтеза циклических β -дикарбонильных соединений в качестве синтонов для 11-дезоксипростаноидов / Ф. С. Пашковский [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2020. – Т. 64, № 2. – С. 186–192. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-2-186-192>

Felix S. Pashkovsky, Yulia S. Dontsu, Dmitry I. Korneev, Dmitry B. Rubinov, Academician Fedor A. Lakhvich*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus***ONE-POT SYNTHESIS OF CYCLIC β -DICARBONYL COMPOUNDS AS SYNTHONS FOR 11-DEOXYPROSTANOIDS**

Abstract. One-pot synthesis of cyclic β -dicarbonyl synthons for 11-deoxyprostanoids has been developed on the basis of cyclopentane-1,3-dione and 5-phenyl tetronic acid. The obtained 2-alkyl(arylalkyl)-substituted cyclopentane-1,3-diones have been transformed into cyclopentenone precursors of 11-deoxy-PGE₁ and 11-deoxy-PGE₂ analogues.

Keywords: cyclopentane-1,3-dione, 5-phenyl tetronic acid, cyclic β -dicarbonyl compounds, one-pot synthesis, cyclopentenones

For citation: Pashkovsky F. S., Dontsu Yu. S., Korneev D. I., Rubinov D. B., Lakhvich F. A. One-pot synthesis of cyclic β -dicarbonyl compounds as synthons for 11-deoxyprostanoids. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2020, vol. 64, no. 2, pp. 186–192 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2020-64-2-186-192>

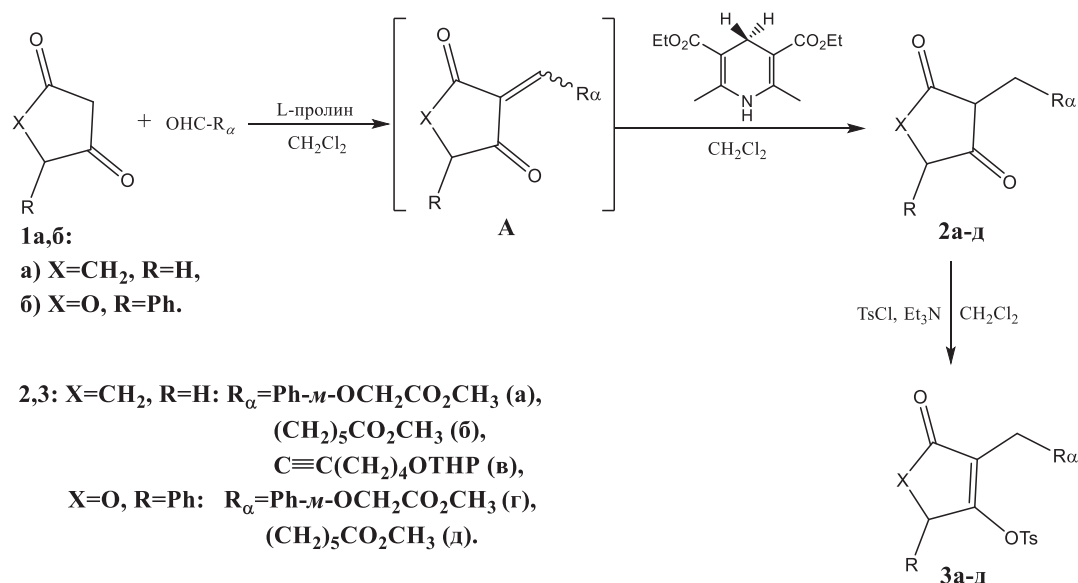
Введение. Простагландины (ПГ) относятся к важному классу природных низкомолекулярных биорегуляторов липидной природы, которые синтезируются почти во всех тканях животных и человека и играют чрезвычайно важную роль в функционировании организма в норме и патологии. По своей природе они относятся к нетканеспецифическим «локальным» гормонам, принимающим участие в реакции клеток на внеклеточные гуморальные воздействия. Этим определяется широкий спектр биологической активности природных ПГ. Однако такая универсальность биологического действия ПГ наряду с их химической неустойчивостью и быстрым метаболизмом в организме представляет собой одну из главных причин, препятствующих их широкому применению в медицинской и ветеринарной практике. Перечисленные причины, а также низкое содержание этих биоактивных веществ в природных объектах дали мощный стимул для разработки методов полного химического синтеза как природных ПГ, так и их аналогов с более специфическим и пролонгированным действием [1–6]. На сегодняшний день на лекарственном рынке различных стран мира представлено более 20 эффективных препаратов на основе ПГ и их аналогов для нужд медицины и ветеринарии [6], 14 из них разрешены к применению в США [5]. Аналоги ПГ применяются в акушерстве и гинекологии (сульпростон [2; 6], гемепрост [2; 6], карбопрост [6]), для лечения открытоугольной глаукомы и повышенного внутриглазного давления (латанопрост [2; 6; 7], травопрост [6; 7], биматопрост [6; 7], тафлупрост [6; 7], унопро-

стон [6; 7]), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (мизопростол, энпростил, риопростол, орнопростол, розапростол [2; 6]), заболеваний периферических артерий и легочной артериальной гипертензии (берапрост [2; 6], илопрост [2; 6], трепростинил [6]). Синтез новых аналогов ПГ и исследование их биологической активности по сей день остаются важной научной и практической задачей. Продолжение работ в этой области в течение двух последних десятилетий привело к открытию новых многообещающих кандидатов лекарственных средств, которые в ближайшее время могут найти применение для лечения онкологических и нейродегенеративных заболеваний, глаукомы, остеопороза, диабета 2 типа, бронхиальной астмы, язвенной болезни, гипертонии, тромбозов и других патологий [3–6].

Результаты и их обсуждение. С позиций синтонного подхода в развитии конвергентных схем синтеза ПГ и их аналогов [8], а также фитопростанов [9] перспективным является использование циклических β -дикарбонильных соединений и их производных, содержащих в составе молекулы структурные элементы целевых простаноидов. Ранее нами описан синтез указанных карбо- и гетероциклических предшественников ПГ с использованием хемоселективного гидрогенолиза карбонильной группы ацильной цепи соответствующих циклических β -трикарбонильных соединений, которые, в свою очередь, образуются в результате О-ацилирования циклопентан-1,3-диона, тетроновой кислоты алифатическими карбоновыми кислотами либо их хлорангидридами, представляющими собой заготовки α -простаноидной цепи, и последующей О–С-изомеризации образующихся при этом енолацилатов [8; 10]. В случае тетроновых кислот также использовался метод синтеза, в котором стадии О-ацилирования и О–С-изомеризации протекают в одной колбе [10]. Для получения арилалкилзамещенных гетероциклических β -дикарбонильных соединений в качестве предшественников 3,7-интерфениленовых гетеропростаноидов нами применялся двухстадийный синтез, заключающийся в конденсации тетроновых кислот с жирноароматическими альдегидами по Кневенагелю с последующим хемоселективным восстановлением кросс-сопряженной кратной связи в образующихся при этом 3-арилметилидентетрагидрофуран-2,4-дионах [11].

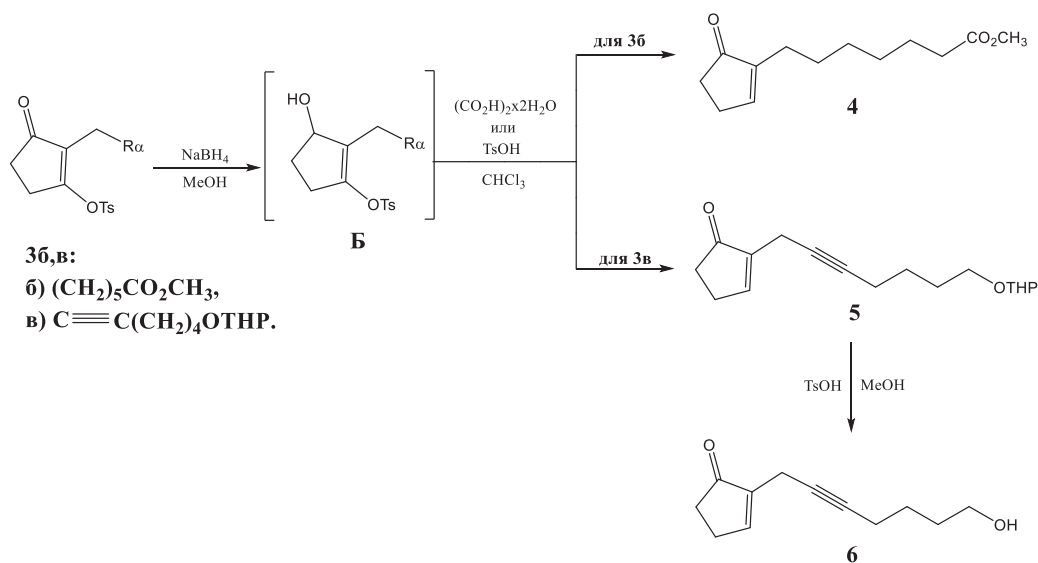
Для эффективного получения полифункциональных органических молекул, включая простагландины, все более широкое применение находит метод одnoreакторного синтеза, когда несколько синтетических трансформаций последовательно протекает в одном реакционном сосуде. Это позволяет сэкономить время синтеза и материалы за счет сокращения стадий выделения и очистки промежуточных веществ и тем самым значительно упростить практические аспекты получения целевых соединений [12]. Такой подход относится к области «зеленой» химии, поскольку при его реализации значительно сокращается количество химических отходов [13].

В настоящей работе на примере циклопентан-1,3-диона (**1a**) и 5-фенилтетроновой кислоты (**1b**) нами описывается общий одnoreакторный метод синтеза карбо- и гетероциклических β -дикарбонильных соединений в качестве удобных синтонов для 11-дезоксипростаноидов серий E_1 и E_2 с природной и модифицированной α -цепями. Метод заключается в катализируемой пропионом (10 мол. %) конденсации соединений (**1a**, **б**) с необходимым образом функционализированными алифатическими и жирноароматическими альдегидами по Кневенагелю и *in situ* хемоселективном восстановлении кросс-сопряженной кратной связи в образующихся при этом 2-арилиденциклопентан-1,3-дионовых и 3-арилидентетрагидрофуран-2,4-дионовых интермедиатах (**A**) легкодоступным диэтил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилатом (эфиром Ганча). Реакция протекает при комнатной температуре, не затрагивает сложноэфирную группировку (соединения **2a**, **б**, **г**, **д**) и тройную связь (соединение **2в**) в боковой цепи. Соединение (**2в**) служит удобным предшественником простаноидов серии E_2 , в котором ацетиленовый фрагмент боковой цепи на подходящей стадии синтеза может быть трансформирован в характерную для этой серии 5,6-*цис*-двойную связь известными для химии ПГ методами. Как указывалось нами в предыдущей публикации [14], одnoreакторный синтез 2-ариалкилзамещенного циклопентан-1,3-диона (**2a**) является наиболее оптимальным методом его получения.



При действии на соединения (**2a–д**) *n*-толуолсульфонилхлорида в присутствии 1,1 экв. триэтиламина с выходом 54–99 % были получены тозилаты (**3a–д**).

Синтез цикlopентеноновых предшественников 11-дезоксиг-3,7-интер-*m*-фениленовых аналогов ПГ на основе тозилата (**3a**) описан нами в [14]. В настоящей работе аналогичный подход использован для получения цикlopентенонов (**4**) и (**6**) – ключевых предшественников про-станоидов серии E_1 и E_2 соответственно – на основе тозилпроизводных (**3б, в**). В частности, хе-моселективное восстановление сопряженной карбонильной группы в указанных тозилатах борогидридом натрия приводит к образованию соответствующих аллильных спиртов (**Б**), кото-рые без предварительной очистки обработали дигидратом щавелевой кислоты либо *n*-толуол-сульфокислотой во влажном хлороформе. В этих условиях протекает последовательное отще-пление тозильной группы и молекулы воды от молекулы интермедиатов (**Б**) с образованием цикlopентенонов (**4, 5**). Снятие тетрагидропиранильной защиты в сыром цикlopентеноне (**5**) в растворе метанола при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств *n*-то-луолсульфокислоты привело к образованию целевого алкинола (**6**).



Экспериментальная часть. ИК спектры полученных соединений сняты на приборе FT-IR PerkinElmer Spectrum 100 для образцов в пленке или в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H (500 МГц) и ^{13}C (125,7 МГц) синтезированных веществ записаны в растворе дейтерохлороформа на спектрометре Bruker Avance-500 с использованием остаточного сигнала растворителя в качестве внутреннего стандарта (7,26 м. д. для ядер ^1H , 77,0 м. д. для ядер ^{13}C). Различение сигналов первичных, вторичных, третичных и четвертичных атомов углерода в спектре ^{13}C синтезированных веществ проводилось на основании результатов эксперимента DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer). Масс-спектры полученных соединений зарегистрированы на комплексе ВЭЖХ Agilent 1200 с масс-спектрометром типа тройной квадруполь Agilent 6410 в режиме ионизации ESI (электроспрей) с детектированием положительных ионов. Контроль протекания реакций и чистоты всех полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 или Alufol UV-254 (Merck). Для хроматографии использовали силикагель Kieselgel 60 HF254 TLC-стандарт (Merck) и Kieselgel 60 (Fluka). Соединения (**2a**, **3a**) описаны нами в [14].

Синтез 2(3)-алкил(арилалкил)замещенных карбо- и гетероциклических β -дикарбонильных соединений (2a–д) и их метилбензолсульфонатных производных (3a–д).

К суспензии 1 ммоль циклических β -дикарбонильных соединений (**1a**, **б**) в 20 мл дихлорметана при комнатной температуре последовательно добавили 2 ммоль алифатического либо жирноароматического альдегида, 0,28 г (1,1 ммоль) диэтил-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (эфира Ганча) и 0,012 г (10 мол. %) L-пролина. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре, затем дихлорметан упарили в вакууме. Остаток промыли водой, растворили в хлороформе, полученный раствор сушили сульфатом натрия. После упаривания растворителя продукты реакции (**2a–д**) выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ) и вводили в следующую стадию.

К суспензии 1 ммоль β -дикарбонильных соединений (**2a–д**) в дихлорметане при перемешивании по каплям добавили 0,15 мл (1,1 ммоль) триэтиламина, а затем – 0,21 г (1,1 ммоль) *n*-толуолсульфохлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После упаривания растворителя в вакууме продукты реакции (**3a–д**) выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ).

Метил-7-[5-оксо-2-(тозилокси)циклопент-1-ен-1-ил]гептаноат (3б). Маслообразное вещество. Выход 87 %. ИК спектр (ν , см^{-1}): 2953, 2929, 2862, 1740 (макс.), 1602, 1519, 1495, 1439, 1415, 1373, 1251, 1203, 1179, 1144, 1128, 1104, 1035, 1011. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 1,14–1,28 м (6H, 3CH_2), 1,55 квинтет (2H, CH_2 , 3J 7,5 Гц), 1,96 т (2H, CH_2 , 3J 7,5 Гц), 2,26 т (2H, CH_2 , 3J 7,5 Гц), 2,48 с (3H, CH_3), 2,48–2,49 м (2H, CH_2 цикла), 2,84–2,86 м (2H, CH_2 цикла), 3,66 с (3H, CO_2CH_3), 7,40 д (2H_{аром}, 3J 8,5 Гц), 7,85 д (2H_{аром}, 3J 8,5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 21,4 (CH_2), 21,7 (CH_3), 24,8 (CH_2), 26,9 (CH_2), 27,0 (CH_2), 28,7 (CH_2), 29,0 (CH_2), 34,0 (CH_2), 34,6 (CH_2), 51,4 (CO_2CH_3), 128,0 (2CH_{аром}), 130,2 (2CH_{аром}), 131,0 (C), 132,9 (C), 146,3 (C), 173,8 (C), 174,2 (C), 204,7 (C=O в цикле). $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}$. Масс-спектр, m/z : 363 [$\text{M} - \text{OCH}_3$] $^+$ (8 %), 395 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (28,5 %), 417 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (100 %).

3-Оксо-2-{7-[(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси]гепт-2-ин-1-ил}циклопент-1-ен-1-ил-4-метилбензолсульфонат (3в). Маслообразное вещество. Выход 82 %. ИК спектр (ν , см^{-1}): 2945, 2868, 1732, 1604, 1522, 1501, 1410, 1296, 1243, 1208, 1173, 1152, 1126, 1035, 1009. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 1,46–1,57 м (6H, 3CH_2), 1,59–1,64 м (2H, CH_2), 1,66–1,72 м (1H), 1,76–1,84 м (1H), 2,05–2,09 м (2H, CH_2 пятичленного цикла), 2,47 с (3H, CH_3), 2,49–2,51 м (2H, CH_2 пятичленного цикла), 2,82–2,90 м (4H, 2CH_2), 3,34–3,38 м (1H), 3,45–3,52 м (1H), 3,68–3,73 м (1H), 3,81–3,87 м (1H), 4,55 узк. м (1H, СН ТГП-цикла), 7,39 д (2H_{аром}, 3J 8,5 Гц), 7,87 д (2H_{аром}, 3J 8,5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 11,5 (CH_2), 18,5 (CH_2), 19,6 (CH_2), 21,7 (CH_3), 25,4 (CH_2), 25,5 (CH_2), 27,0 (CH_2), 28,9 (CH_2), 30,7 (CH_2), 34,3 (CH_2), 62,3 (CH_2), 67,0 (CH_2), 74,4 (C \equiv), 80,2 ($\equiv\text{C}$), 98,8 (CH), 126,3 (C), 128,1 (2CH_{аром}), 130,2 (2CH_{аром}), 132,7 (C), 146,3 (C), 174,4 (C), 203,0 (C=O). $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}$. Масс-спектр, m/z : 469 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (100 %).

Метил-2-{3-[(2-оксо-5-фенил-4-(тозилокси)-2,5-дигидрофуран-3-ил)метил]фенокси}-ацетат (3г). Маслообразное вещество. Выход 54 %. ИК спектр (ν , см^{-1}): 3070, 3035, 2985, 2961, 2934, 2876, 2852, 1772 (макс.), 1724 (макс.), 1689, 1599, 1554, 1493, 1445, 1394, 1376, 1288, 1258, 1235, 1213, 1192, 1179, 1107, 1096, 1040, 1025. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д.): 2,45 с (3H, CH_3), 3,33 д (1H, $\text{CH}_\alpha\text{H}_\beta\text{Ar}$,

2J 15,0 Гц), 3,45 д (1H, $CH_2H_{\alpha}Ar$, 2J 15,0 Гц), 3,78 с (3H, CO_2CH_3), 4,60 с (2H, OCH_2), 5,97 с (1H, CH), 6,70–6,73 м (1H_{аром}), 6,75–6,77 м (2H_{аром}), 7,14–7,17 м (3H_{аром}), 7,30 д (2H_{аром}, 3J 8,5 Гц), 7,33–7,40 м (3H_{аром}), 7,65 д (2H_{аром}, 3J 8,5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 21,8 (CH_3), 28,1 (CH_2), 52,2 (CO_2CH_3), 65,2 (OCH_2), 80,4 (CH), 113,3 (CH_{аром}), 114,7 (CH_{аром}), 118,9 (C), 122,0 (CH_{аром}), 127,4 (2CH_{аром}), 128,1 (2CH_{аром}), 129,0 (2CH_{аром}), 129,7 (CH_{аром}), 129,8 (CH_{аром}), 130,3 (2CH_{аром}), 131,7 (C), 132,5 (C), 137,9 (C), 146,8 (C), 157,9 (C), 163,9 (C), 169,3 (CO_2CH_3), 170,7 (C=O в цикле). $C_{27}H_{24}O_8S$. Масс-спектр, m/z : 509 $[M+H]^+$ (39 %), 531 $[M+Na]^+$ (100 %), 1039 $[2M+Na]^+$ (5 %).

Метил-7-[2-оксо-5-фенил-4-(тозилокси)-2,5-дигидрофуран-3-ил]гептаноат (3д). Маслообразное вещество. Выход 60 %. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 3096, 3070, 3038, 2953, 2929, 2860, 1769 (макс.), 1740 (макс.), 1689, 1599, 1498, 1458, 1442, 1392, 1304, 1197, 1179, 1094, 1014. Спектр ЯМР 1H (δ , м. д.): 1,16–1,29 м (5H), 1,42–1,49 м (1H), 1,57 квинтет (2H, CH_2 , 3J 7,5 Гц), 1,94–2,00 м (1H, CH_2H_{α} у гетероцикла), 2,05–2,11 м (1H, CH_2H_{β} у гетероцикла), 2,27 т (2H, CH_2CO_2Me , 3J 7,5 Гц), 2,46 с (3H, CH_3), 3,65 с (3H, CO_2CH_3), 5,90 с (1H, CH гетероцикла), 7,19 д. д (2H_{аром}, 3J 8,0, 4J 1,5 Гц), 7,32–7,38 м (5H_{аром}), 7,69 д (2H_{аром}, 3J 8,0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 21,7 (CH_3), 22,3 (CH_2), 24,7 (CH_2), 26,6 (CH_2), 28,6 (CH_2), 28,9 (CH_2), 33,9 (CH_2), 51,4 (CO_2CH_3), 80,1 (CH), 120,3 (C), 127,2 (2CH_{аром}), 128,2 (2CH_{аром}), 128,9 (2CH_{аром}), 129,7 (CH_{аром}), 130,2 (2CH_{аром}), 131,8 (C), 132,6 (C), 146,7 (C), 163,2 (C), 171,0 (C), 174,0 (C). $C_{25}H_{28}O_7S$. Масс-спектр, m/z : 441 $[M-OCH_3]^+$ (33 %), 473 $[M+H]^+$ (100 %), 967 $[2M+Na]^+$ (5 %).

Синтез цикlopентенонов (4, 5). К раствору 1 ммоль тозилатов (3б, в) в 5 мл метанола по порциям добавляли борогидрид натрия до исчезновения исходных соединений в реакционной смеси (контроль методом ТСХ). Растворитель упарили. К остатку добавили хлороформ и холодный 1 н. раствор соляной кислоты, полученную смесь перемешали на магнитной мешалке. Затем органический слой отделили, остатки продуктов реакции из водной фазы экстрагировали хлороформом. К объединенным экстрактам добавляли произвольное количество *n*-толуолсульфокислоты либо дигидрата щавелевой кислоты и полученную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем к реакционной смеси при перемешивании добавили 40 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Органический слой отделили, промыли водой, сушили сульфатом натрия. После упаривания растворителя цикlopентенон (4) очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ), а соединение (5) без предварительной очистки вводили в следующую стадию.

Метил-7-(5-оксоциклопент-1-ен-1-ил)гептаноат (4). Маслообразное вещество. Выход 74 %. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 2931, 2860, 1740 (макс., C=O сл. эфира), 1703 (макс., C=O цикlopентенон), 1634, 1439, 1357, 1298, 1253, 1203, 1173, 1136, 1094, 1056, 1003. Спектр ЯМР 1H (δ , м. д.): 1,28–1,31 м (4H, 2CH₂), 1,45 квинтет (2H, CH_2 , 3J 7,5 Гц), 1,58 квинтет (2H, CH_2 , 3J 7,5 Гц), 2,10–2,15 м (2H, CH_2 у цикла), 2,27 т (2H, CH_2CO_2Me , 3J 7,5 Гц), 2,35–2,37 м (2H, CH_2 цикла), 2,51–2,55 м (2H, CH_2 цикла), 3,63 с (3H, CO_2CH_3), 7,26–7,29 м (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 24,6 (CH_2), 24,8 (CH_2), 26,4 (CH_2), 27,5 (CH_2), 28,8 (CH_2), 28,9 (CH_2), 34,0 (CH_2), 34,5 (CH_2), 51,4 (CO_2CH_3), 146,3 (C), 157,3 (=CH), 174,2 (CO_2CH_3), 210,0 (C=O в цикле). $C_{13}H_{20}O_3$. Масс-спектр, m/z : 193 $[M-OCH_3]^+$ (13,5 %), 247 $[M+Na]^+$ (100 %).

2-(7-Гидроксигепт-2-ин-1-ил)циклопент-2-ен-1-он (6). Раствор неочищенного соединения (5) из предыдущего синтеза и каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты в 15 мл метанола перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Метанол упарили, остаток растворили в хлороформе и полученный раствор встряхнули с насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сушили сульфатом натрия. Алкинол (6) выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ). Маслообразное вещество. Выход 68 %. ИК спектр (ν , cm^{-1}): 2929, 2862, 1703 (макс., C=O цикlopентенон), 1639, 1442, 1365, 1277, 1248, 1197, 1168, 1062, 1038, 1001. Спектр ЯМР 1H (δ , м. д.): 1,57–1,63 м (2H, CH_2), 1,66–1,71 м (2H, CH_2), 1,88 широк. сигнал (1H, OH), 2,22–2,26 м (2H, CH_2), 2,43–2,45 м (2H, CH_2 в цикле), 2,59–2,62 м (2H, CH_2 в цикле), 3,02–3,04 м (2H, CH_2 у цикла), 3,68 т (2H, CH_2OH , 3J 6,5 Гц), 7,57–7,59 м (1H, CH_{винил}). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д.): 15,6 (CH_2), 18,5 (CH_2), 25,2 (CH_2), 26,4 (CH_2), 31,8 (CH_2), 34,9 (CH_2), 62,4 (CH_2OH), 76,1 (C \equiv), 82,2 (C \equiv C), 142,5 (C), 159,1 (1H, CH_{винил}), 208,3 (C=O). $C_{12}H_{16}O_2$. Масс-спектр, m/z : 193 $[M+H]^+$ (35 %), 215 $[M+Na]^+$ (100 %).

Закключение. Таким образом, нами разработан общий одnoreакторный метод синтеза 2(3)-алкил(арилалкил)замещенных карбо- и гетероциклических β -дикарбонильных соединений в качестве синтонов для простаноидов серий 11-дезоксид-Е₁ и 11-дезоксид-Е₂ с природной и модифицированной α -цепями. Метод заключается в катализируемой пропионом конденсации циклопентан-1,3-диона и 5-фенилтетраоновй кислоты с функционализированными алифатическими и жирноароматическими альдегидами по Кневенегелю и *in situ* хемоселективном восстановлении кросс-сопряженной кратной связи в образующихся при этом 2-арилиденциклопентан-1,3-дионовых и 3-арилидентетрагидрофуран-2,4-дионовых интермедиатах эфиром Ганча. На основе полученных таким образом 2-алкилзамещенных циклопентан-1,3-дионов (**26**, **в**) осуществлен синтез циклопентеноновых предшественников новых 11-дезоксид-аналогов ПГЕ₁ и ПГЕ₂.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант X18P-046).

Acknowledgments. The study was financially supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (grant X18P-046).

Список использованных источников

1. Лахвич, Ф. А. Гетеропростаноиды: синтез и биологическая активность / Ф. А. Лахвич, Ф. С. Пашковский, Е. В. Королева // Усп. хим. – 1992. – Т. 61, вып. 2. – С. 456–495.
2. Collins, P. W. Synthesis of Therapeutically Useful Prostaglandin and Prostacyclin Analogs / P. W. Collins, S. W. Djuric // Chem. Rev. – 1993. – Vol. 93, N 4. – P. 1533–1564. <https://doi.org/10.1021/cr00020a007>
3. Synthesis and Biological Activity of Prostaglandin Analogs Containing Heteroatoms in the Cyclopentane Ring / F. C. Biaggio [et al.] // Curr. Org. Chem. – 2005. – Vol. 9, N 5. – P. 419–457. <https://doi.org/10.2174/1385272053174912>
4. Recent Developments in the Synthesis of Prostaglandins and Analogs / S. Das [et al.] // Chem. Rev. – 2007. – Vol. 107, N 7. – P. 3286–3337. <https://doi.org/10.1021/cr068365a>
5. Ge, Y.-Y. Progress in the Total Synthesis of Prostaglandins / Y.-Y. Ge, Z.-Y. Cai, W.-C. Zhou // Chin. J. Pharm. – 2013. – Vol. 44, N 7. – P. 720–728.
6. Peng, H. Recent advances in asymmetric total synthesis of prostaglandins / H. Peng, F.-E. Chen // Org. Biomol. Chem. – 2017. – Vol. 15, N 30. – P. 6281–6301. <https://doi.org/10.1039/c7ob01341h>
7. Therapeutic uses of prostaglandin F_{2 α} analogues in ocular disease and novel synthetic strategies / I. Dams [et al.] // Prostaglandins & Other Lipid Mediators. – 2013. – Vol. 104–105. – P. 109–121. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2013.01.001>
8. Хлебникова, Т. С. Синтез природных и родственных им биоактивных веществ на основе производных циклических β -дикетонных / Т. С. Хлебникова, Ф. А. Лахвич // Итоги и перспективы развития биоорганической химии в Республике Беларусь: сб. ст., посвящ. 85-летию академика А. А. Ахрема. – Гродно, 1998. – С. 157–182.
9. Schmidt, A. General Strategy for the Synthesis of B₁ Phytoprostanes, Dinor Isoprostanes, and Analogs / A. Schmidt, W. Boland // J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 72, N 5. – P. 1699–1706. <https://doi.org/10.1021/jo062359x>
10. Гетероциклические аналоги простагландинов. I. Синтез 3-алкил(арилалкил)замещенных 2,5-дигидро-2-фуранонов – синтонов для 10-окса-11-дезоксипростаноидов / Ф. С. Пашковский [и др.] // ЖОрХ. – 2003. – Т. 39, № 7. – С. 1060–1072.
11. Гетероциклические аналоги простагландинов. IV. Синтез 3,7-интерфениленовых 3,10(11)-диокса-13-азапростаноидов и 9-окса-7-азапростаноидов на основе тетраоновй кислоты и ароматических альдегидов / Ф. С. Пашковский [и др.] // ЖОрХ. – 2008. – Т. 44, № 5. – С. 667–679.
12. Hayashi, Y. Pot economy and one-pot synthesis / Y. Hayashi // Chem. Sci. – 2016. – Vol. 7, N 2. – P. 866–880. <https://doi.org/10.1039/c5sc02913a>
13. Sydnes, M. O. One-Pot Reactions: A Step Towards Greener Chemistry / M. O. Sydnes // Curr. Green Chem. – 2014. – Vol. 1, N 3. – P. 216–226. <https://doi.org/10.2174/2213346101666140221225404>
14. Пашковский, Ф. С. Синтоны для новых 11-дезоксид-3-окса-3,7-интер-м-фениленовых аналогов простагландинов / Ф. С. Пашковский, Д. И. Корнеев, Ф. А. Лахвич // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2019. – Т. 63, № 3. – С. 291–297. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-3-291-297>

References

1. Lakhvich F. A., Pashkovsky F. S., Koroleva E. V. Heteroprostanooids: synthesis and biological activity. *Russian Chemical Reviews*, 1992, vol. 61, no. 2, pp. 243–266. <https://doi.org/10.1070/rc1992v061n02abeh000943>
2. Collins P. W., Djuric S. W. Synthesis of Therapeutically Useful Prostaglandin and Prostacyclin Analogs. *Chemical Reviews*, 1993, vol. 93, no. 4, pp. 1533–1564. <https://doi.org/10.1021/cr00020a007>
3. Biaggio F. C., Rufino A. R., Zaim M. H., Zaim C. Y. H., Bueno M. A., Rodrigues A. Synthesis and Biological Activity of Prostaglandin Analogs Containing Heteroatoms in the Cyclopentane Ring. *Current Organic Chemistry*, 2005, vol. 9, no. 5, pp. 419–457. <https://doi.org/10.2174/1385272053174912>
4. Das S., Chandrasekhar S., Yadav J. S., Grée R. Recent Developments in the Synthesis of Prostaglandins and Analogs. *Chemical Reviews*, 2007, vol. 107, no. 7, pp. 3286–3337. <https://doi.org/10.1021/cr068365a>

5. Ge Y.-Y., Cai Z.-Y., Zhou W.-C. Progress in the Total Synthesis of Prostaglandins. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2013, vol. 44, no. 7, pp. 720–728.
6. Peng H., Chen F.-E. Recent advances in asymmetric total synthesis of prostaglandins. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2017, vol. 15, no. 30, pp. 6281–6301. <https://doi.org/10.1039/c7ob01341h>
7. Dams I., Wasyluk J., Prost M., Kutner A. Therapeutic uses of prostaglandin F_{2a} analogues in ocular disease and novel synthetic strategies. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 2013, vol. 104–105, pp. 109–121. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2013.01.001>
8. Khlebnicova T. S., Lakhvich F. A. Synthesis of natural and related bioactive substances based on derivatives of cyclic β -diketones. *Itogi i perspektivy razvitiya bioorganicheskoi khimii v Respublike Belarus': sbornik statei, posvyashchennykh 85-letiyu akademika A. A. Akhrema* [Results and prospects for the development of bioorganic chemistry in the Republic of Belarus: collection articles dedicated to 85th anniversary of Academician A. A. Akhrem]. Grodno, 1998, pp. 157–182 (in Russian).
9. Schmidt A., Boland W. General Strategy for the Synthesis of B_1 Phytosteranes, Dinor Isoprostanes, and Analogs. *Journal of Organic Chemistry*, 2007, vol. 72, no. 5, pp. 1699–1706. <https://doi.org/10.1021/jo062359x>
10. Pashkovskii F. S., Katok Ya. M., Khlebnikova T. S., Koroleva E. V., Lakhvich F. A. Heterocyclic analogs of prostaglandins. I. Synthesis of 3-alkyl(aralkyl)-2,5-dihydrofuran-2-ones as synthons for 11-deoxy-10-oxaprostanoids. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2003, vol. 39, no. 7, pp. 998–1009. <https://doi.org/10.1023/b:rujo.0000003193.75790.de>
11. Pashkovskii F. S., Shchukina E. M., Gribovskii M. G., Lakhvich F. A. Heterocyclic analogs of prostaglandins. IV. Synthesis of 3,7-interphenylene 3,10(11)-dioxo-13-azaprostanooids and 9-oxa-7-azaprostanooids based on tetroneic acid and aromatic aldehydes. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2008, vol. 44, no. 5, pp. 657–670. <https://doi.org/10.1134/s1070428008050047>
12. Hayashi Y. Pot economy and one-pot synthesis. *Chemical Science*, 2016, vol. 7, no. 2, pp. 866–880. <https://doi.org/10.1039/c5sc02913a>
13. Sydnies M. O. One-Pot Reactions: A Step Towards Greener Chemistry. *Current Green Chemistry*, 2014, vol. 1, no. 3, pp. 216–226. <https://doi.org/10.2174/2213346101666140221225404>
14. Pashkovsky F. S., Korneev D. I., Lakhvich F. A. Synthons for new 11-deoxy-3-oxa-3,7-inter-*m*-phenylene prostaglandin analogues. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2019, vol. 63, no. 3, pp. 291–297 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2019-63-3-291-297>

Информация об авторах

Пашковский Феликс Сигизмундович – канд. хим. наук, заведующий лабораторией. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: pashkovsky61@mail.ru.

Донцу Юлия Сергеевна – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yudontsu@iboch.by.

Корнеев Дмитрий Игоревич – магистр хим. наук, мл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: nocterumm@gmail.com.

Рубинов Дмитрий Брониславович – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: rubinov@iboch.by.

Лаквич Федор Адамович – академик, д-р хим. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lakhvich@iboch.by.

Information about the authors

Pashkovsky Felix S. – Ph. D. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: pashkovsky61@mail.ru.

Dontsu Yuliya S. – Ph. D. (Chemistry), Senior researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yudontsu@iboch.by.

Korneev Dmitry I. – Master of Chemistry, Junior researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nocterumm@gmail.com.

Rubinov Dmitry B. – Ph. D. (Chemistry), Leading researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: rubinov@iboch.by.

Lakhvich Fedor A. – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Chief researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lakhvich@iboch.by.